Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Therapie akuter Dermatosen mit Corticoiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolf v. Bistram
aus Tilsit/Ostpr.

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0079

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Therapie akuter Dermatosen mit Corticoiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolf v. Bistram
aus Tilsit/Ostpr.

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Tronnier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Schneider

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Fragestellung 3

III. Methodik und Versuchsverlauf 4

IV. Ergebnisse

1. Vorversuche 8
2. Hauptversuche 16
3. Erfassung der Meßergebnisse für die einzelnen Salben 25
4. Getrennte Erfassung der Entzündungshemmung 30

V. Diskussion 36

VI. Zusammenfassung 38

VII. Literaturverzeichnis 39

VIII. Lebenslauf 41

EINLEITUNG

Seit der Entwicklung der Corticosteroide und seit der Entdeckung ihrer Bedeutung auch für die externe Dermatotherapie haben viele Autoren in einer großen Zahl von Arbeiten und Untersuchungen zu klären versucht, wie Corticoide bei lokaler Behandlung Einfluss auf eine Heilung von Hauterkrankungen haben können. So schreibt W. SCHNEIDER (1) von einer dämpfenden Wirkung auf den akuten Verlauf des Krankheitsgeschehens, entsprechend einem morbostatischen Effekt. TRONNIER (2) will die lokale Therapie nur solange angewandt sehen, als ein pathologischer Befund für die Wirkung der Corticoide vorhanden ist.

P. DAVOCZY (3) berichtet, daß z.B. die sichtbaren Gefäßerscheinungen bei der Psoriasis vulgaris unter anderem die Folge einer entzündlichen Hyperämie sind, die durch eine lokale Corticoidtherapie günstig zu beinflussen sind, während die charakteristischen Kapillarformen bei der Psoriasis vulgaris bleibender Natur sind. Sie sind weder mit lokaler noch mit innerer Corticoidbehandlung zu beeinflussen. Gleiches stellt auch R.J. FREEDMANN (4) in seiner Arbeit fest. Die dilatierten und geschlängelten Gefäße bleiben nach der Steroidtherapie dilatiert, trotz klinischer Besserung der Hauterscheinung. Läßt man einer anfänglichen Corticoidtherapie jedoch eine konservative Cignolinbehandlung folgen, verlieren auch die Herdkapillaren ihre anfängliche Konvolutform (5). BRAUN-FALCO (6) stellt nach einer anfänglich lokalen Behandlung mit Corticoiden der Psoriasis vulgaris zwar auch einen starken antiinflammatorischen Effekt fest, zugleich spricht er von einer deutlichen Verengerungstendenz der papillären Kapillaren.

Bei einem Kontaktekzem oder einem endogenen Ekzem ist die lokale Behandlung mit Corticoiden nur in der akuten und exsudativen Phase sinnvoll (2). Autoren wie B. SHELLEY(7) und andere kommen zu ähnlichen Ergebnissen für die Therapie von chronischen Ekzemen, Lichen chron., Kontaktdermatiden und seborrhoischer Dermatitis, sehen aber in der lokalen Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Corticoiden keinen Sinn, da ihre Untersuchungen

hier keinen Erfolg zeigten.
Es hat sich herausgestellt, daß die Grundlage des verwendeten Corticoidpräparates nicht unwesentlich den Erfolg einer Therapie beeinflusst. W. WAGNER (8) berichtet über Mißerfolge bei Patienten mit einer Fettempfindlichkeit. Als er eine fettfreie Grundlage verwandte, erzielte er bald den erwünschten Erfolg. KOHLER (9) schreibt in seiner Dissertation, daß die Grundlage eine entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit eines Präparates besitzt. Diesen Einfluss gewinnt sie durch ihre spezifische Resorptionsförderung für den Wirkstoff und durch ihre eigene Wirksamkeit (10,11). H.HOFFMANN (12) lehnt in seiner Arbeit in Übereinstimmung mit älteren Autoren eine nennenswerte Resorpti der Grundlage ab.

Ein weiteres Problem der externen Corticoidtherapie ist die lokale Applikationsweise der Präparate. Mc.KENZIE (13) berichtet, daß die Minimaldosis zur Erlangung einer Vasokonstriktion um das 100-fache herabgesetzt werden kann, sobald die Medikamente mit Okklusivverband abgedeckt werden. Dies ist aber nicht in allen Fällen möglich, wenn man allein an die Wirkung des Okklusivverbandes als Reizfaktor denkt.

Der therapeutische Effekt lokal angewandter Corticoide bei sinnvoller Indikationsstellung ist heute unbestritten. Nur stellt sich für den Praktiker die Frage, mit welchem Medikament und welcher Grundlage der beste Effekt erreicht werden kann. Das ist bei der Vielzahl der Präparate nicht einfach zu entscheiden. Man suchte daher nach einer Methode, den therapeutischen Effekt der lokalen Corticoidpräparate objektiv zu messen. Während Mc. KENZIE (14) die Vasokonstriktion als Maß für die Entzündungshemmung sieht, scheint heute durch mehrere Arbeiten, unter anderen auch durch die von KOHLER (9) diese Hypothese widerlegt zu sein. Jedoch sind wir immer noch auf eine indirekte Ermittlung des Grades der Entzündungshemmung angewiesen, worüber Tronnier (15) ausführliche Überlegungen angestellt hat.

II. FRAGESTELLUNG

Im Unterschied zu vorausgegangenen Arbeiten (16,17,9), die an Entzündungsmodellen die Wirkung lokal applizierter Corticosteroide und deren verschiedener Grundlagen, sowie die Trennung der Vasokonstriktion von der antiinflammatorischen Wirkung dieser Präparate untersuchten, ist das Ziel dieser Arbeit, die Wirkung handelsüblicher Corticosteroide auf akute Dermatosen zu untersuchen. Es soll versucht werden zu zeigen, welche Faktoren den zu messenden Gesamteffekt der lokal unter einem Okklusivverband angewandten Corticoide beeinflussen. TRONNIERS (15) Überlegungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und antiinflammatorischen Effekt liegen auch dieser Arbeit zugrunde, nur, daß wir es in diesem Fall mit akuten Dermatosen und nicht mit Entzündungsmodellen zu tun haben. Ebenfalls soll der Einfluss der Grundlage berücksichtigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Salben verwandt.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit Wert auf die Abhängigkeit von Wirkungsgröße zur Zeit gelegt; d.h., es soll untersucht werden, nach welcher Zeit bei der angewandten Technik des Okklusivverbandes der therapeutische Effekt am stärksten zum Tragen kommt. Ferner wurde zu klären versucht, inwieweit ein Wirkungsunterschied an der Haut von Psoriatikern und der von Ekzematikern besteht.

III. METHODIK und VERSUCHSVERLAUF

1. Durchführen des Vorversuchs

Zunächst wurden an einer gesunden weiblichen Person und an einer gesunden männlichen Person Vorversuche angestellt. Auf der intakten Rückenhaut der Probanden wurden die Temperatur und die modifizierte Wärmeleitfähigkeit (20) gemessen, einmal bevor irgendeine lokale Behandlung mit Corticoidpräparaten erfolgte, ein zweites Mal 24 Stunden nach Behandlung mit diesen Präparaten. Eine dritte Messung erfolgte nach weiteren 24 Stunden, nachdem die zu messenden Hautstellen zum Teil neu mit denselben Salben bedeckt wurden, zum Teil ohne neue Salbenbeschickung unter Okklusivverband gebracht worden waren.

Alle Messungen wurden unter gleichen klimatischen Bedingungen, 28°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50%, durchgeführt. Die Akklimatisationszeit der Probanden betrug vor jeder Messung und nach Entfernen des Okklusivverbandes 20 Minuten.

Es wurden 6 kreisrunde Hautstellen (Ø 25 mm) auf dem Rücken der Probanden markiert. Danach wurden die Leerwerte gemessen, und zwar die Hauttemperatur und die modifizierte Wärmeleitfähigkeit.

Feld 1 wurde ohne jede Behandlung unter Okklusivverband gebracht, Feld 2 mit einer Leersalbe behandelt. Auf Feld 3 und 4 wurde, ebenfalls in dicker Schicht, eine Betamethason-Salbe (Celestan) und auf Feld 5 und 6 eine Salbe mit Fluocortolon (Ultralan) aufgebracht. Alle 6 Felder erhielten dann einen festen Okklusivverband.

Tab. 1

Feld 1	keine Salbe, Okklusivverband
Feld 2	Leersalbe + Okklusivverband
Feld 3	2xBetamethasonsalbe (Celestan) + Okklusivverband (2x)
Feld 4	1xBetamethasonsalbe (Celestan) + Okklusivverband (2x)
Feld 5	1xFluocortolonsalbe (Ultralan) + Okklusivverband (2x)
Feld 6	1xFluocortolonsalbe (Ultralan) + Okklusivverband (2x)

Nach 24 Stunden wurden die Verbände entfernt und nach 20 Minuten Akklimatisation die Temperatur und die Wärmeleitfähigkeit in den markierten Stellen erneut gemessen.

Nach der Messung erfolgte nochmal eine Behandlung mit den gleichen Salben. Lediglich Feld 4 und 6 erhielten keine neue Salbe, stattdessen wurde der von diesen Feldern vor der Messung entfernte Verband wieder aufgelegt. Die dritte und letzte Messung erfolgte nach weiteren 24 Stunden, also 48 Stunden nach der ersten Messung. Feld 1, das ohne Salbenbeschickung blieb, diente als Kontrolle, um unbeeinflussbare Faktoren, z.B. eine geänderte Stoffwechsellage des Probanden zu erfassen (16). Die Differenzen der an Feld 1 gemessenen Kontrollwerte, die sich zwischen der ersten und zweiten Messung, sowie der ersten und der dritten Messung ergaben, wurden als Korrekturfaktoren bei den Messergebnissen der anderen Felder berücksichtigt.

Auf dem Feld 2, das mit einer Leersalbe beschickt wurde, konnte eine eventuelle Eigenwirkung der Salbengrundlage isoliert ermittelt werden (18). Auch dieser Wert wurde wieder berücksichtigt. Dadurch ergab sich, nach Berücksichtigung der Kontrollwerte von Feld 1 und Feld 2, annähernd die reine medikamentöse Wirkung der auf Feld 3, 4, 5 und 6 verwendeten Corticosteroide.

A) Temperaturmessung
Die Hauttemperatur (19) wurde in ^{o}C gemessen, und zwar mit einem thermoelektrischen Fühler an einem Galvanometer. (Gerät: Thermorapid). Der Mittelwert aus 5 gemessenen Einzelwerten ergab für jede zu messende Hautstelle das Meßergebnis.

B) Messung der modifizierten Wärmeleitfähigkeit
Ein Kombinationsgerät der Firma FEMIA stand uns hierfür zur Verfügung. Es wurde die Zeit gemessen, die nötig war, um einen Temperaturfühler um $4^{o}C$, nämlich von $25^{o}C$ auf $29^{o}C$ zu erwärmen (9,20).

C) Messung der Hautfarbe
Für die Hauptversuche wurden zur Ermittlung der Corticoidsalbenwirkung Messungen der Hautfarbe durchgeführt (21), ebenfalls am Mehrzweckgerät der Firma FEMIA. Das Prinzip beruht auf der Messung der von der Haut remittierten Strahlen einer Lichtquelle, vor die ein Grünfilter geschaltet ist. Vor jeder Messung wurde das Gerät auf ein Standardweiß geeicht.

Durch die Farbmessung wird am besten der Füllungszustand der oberflächlichen Hautgefäße erfaßt, während die Wärmeleitfähigkeit eher Aufschluß über die tiefer liegenden afferenten Gefäßschenkel gibt. Die Hauttemperatur dagegen macht den Zustand aller Hautgefäße zusammen deutlich (9).

2. Durchführen des Hauptversuches

Die eigentlichen Hauptversuche zu dieser Arbeit wurden an 15 Patienten, die stationär in der Universitätshautklinik aufgenommen waren, vorgenommen. Die erste Gruppe bilden 11 an Psoriasis vulgaris erkrankte Patienten. In der zweiten Gruppe, aus 4 Patienten bestehend, lag ein vulgäres Ekzem, ein allergisches Exanthem, ein Kontaktekzem und ein mikrobielles Ekzem vor.

Das Vorgehen bei den Untersuchungen war im Prinzip das gleiche, wie das, welches wir schon bei den Vorversuchen beschrieben haben.

Die Tab. 2 gibt die in diesem Versuchsteil verwendeten Präparate an.

Tab. 2

Corticoid	Konzentration	Name
Betamethason	0,1 %	Celestan-V-Salbe
Prednilyden	0,1 %	Decoderm
Fluocortolon	0,5 %	Ultralan-Salbe
Triamcinolon	0,1 %	Volon-A-Salbe
Fluocinolon	0,25%	Jellin-Salbe

Bei jedem Patienten wurden auf gesunder und auf erkrankter Haut je 6 Stellen markiert. 5 Markierungen für je eine der Corticoidsalben und für ein Kontrollfeld ohne Salbe.

Nach 20 Minuten Akklimatisation wurde an jeder der insgesamt 12 Hautstellen die Temperatur, die modifizierte Wärmeleitfähigkeit und die Farbe (17) gemessen. Danach wurden die Salben auf die entsprechenden Stellen unter einem Okklusivverband aufgebracht. Die Kontrollstellen der gesunden und veränderten Haut wurden ohne Salbe okklusiv verschlossen.

Nach 48 Stunden wurden die Verbände entfernt und nach 20 Minuten Akklimatisation die Messungen wie vor der Behandlung wiederholt. Nach den Messungen wurden die gleichen Salben auf die markierten Hautstellen nochmal aufgebracht. Nach weiteren 48 Stunden, also insgesamt 96 Stunden nach der ersten Messung wurden die Hautfelder nochmal kontrolliert. Durch Berücksichtigung der aufgetretenen Differenzen in den Kontrollfeldern bei den einzelnen Messungen ergaben sich Werte, die unabhängig waren von der Veränderung der vegetativen Verfassung, von ähnlichen unberechenbaren Faktoren und von der Wirkung des Okklusivverbandes. Die noch verbliebenen Differenzen zwischen den Werten der drei Messungen für jede Hautstelle beruhen nun noch auf zwei Faktoren. Nämlich erstens auf der medikamentösen Wirkung des aufgetragenen Corticoidpräparates, und zweitens auf dem Grundlageneffekt der verwendeten Salbe. Die Wirkung des Okklusivverbandes war durch die vorgenommene Korrektur schon eliminiert.

Der Sinn der parallelen Messungen an kranker und gesunder Haut lag in der Erfassung des entzündungshemmenden Effektes (15) der Corticoidpräparate, getrennt von der reinen Vasokonstriktion, gemessen an gesunder Haut. Denn bekanntlich setzt sich der Wirkeffekt von Corticoiden aus einer vasokonstriktorischen und einer antiinflammatorischen Komponente zusammen. Messungen an gesunder Haut geben den Grad der Vasokonstriktion wieder, während eine Differenz zwischen den Messungen an gesunder und entzündeter Haut den Grad der Entzündungshemmung darlegt. Voraussetzung dabei ist, daß die Vasokonstriktion an kranker und gesunder Haut gleich ist. Diese Überlegung zur indirekten Ermittlung der Entzündungshemmung wird für uns interessant, wenn wir einen Vergleich der entzündungshemmenden Wirkung an der Haut von Psoriatikern und an der von Ekzematikern anstellen wollen, da ein entzündungshemmender Effekt nur bei echten Entzündungen zum Tragen kommen dürfte.

IV. ERGEBNISSE

1. Vorversuche:

Die vorgenommenen Vorversuche sollten vor allem zeigen, welche Veränderungen in Bezug auf Temperatur und Wärmeleitfähigkeit an der Haut durch Corticoidsalben unter Okklusivverband in Abhängigkeit von der Zeit und durch die Grundlagen allein auftreten. Das Ergebnis zeigt die Abb. 1

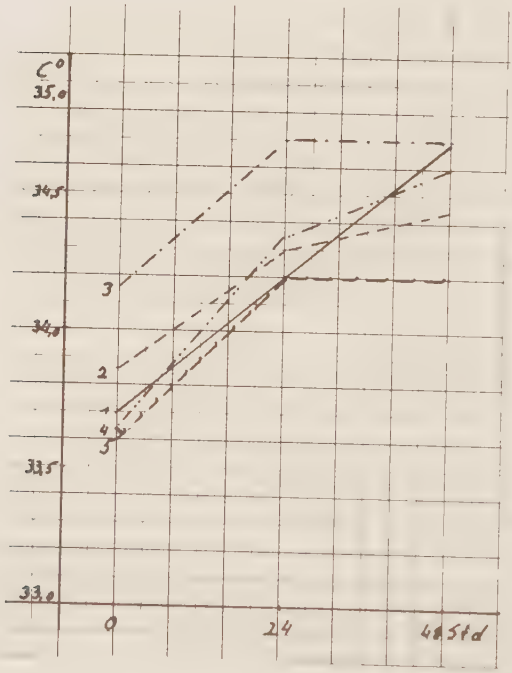

Abb.1 Temperaturkurvenverlauf ohne Berücksichtigung des Grundlageneffektes (n = 2)

1 _____ neutrale Salbe

2 ---------- Betamethason (Celestan), nach der ersten und der zweiten Messung mit Salbe beschickt

3 -.-.-.-.-.-.-.-.-. Betamethason (Celestan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

4 -..-..-..-..-.. Fluocortolon (Ultralan), nach der ersten und zweiten Messung mit Salbe beschickt

5 -/-/-/-/-/-/-/- Fluocortolon (Ultralan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

Die Abbildung 1 zeigt, daß die Temperaturkurve für das mit der Leersalbe behandelte Hautfeld (1) steil und linear ansteigt. Im Gegensatz dazu zeigen die Kurven 2-5 einen steilen Anstieg bis zur 2. Messung. In den letzten 24 Stunden des Versuches, also von der 2. zur 3. Messung steigt die Temperatur nicht mehr wesentlich, bleibt in 2 Fällen sogar gleich. Vergleicht man die Kurve 1 mit den anderen 4 Kurven, ist der Schluß erlaubt, daß entweder der Salbeneffekt nach 24 Stunden noch so stark den eigentlichen medikamentösen Effekt der Corticoide überlagert, sodaß es zu keiner Temperatursenkung kommt, oder daß in den ersten 24 Stunden noch gar kein sicher messbarer medikamentöser Effekt im Sinne einer Vasokonstriktion auftritt. Ein auffallender Unterschied zwischen der Wirkung von Celestan (2 und 3) und Ultralan (4 und 5) ist nicht festzustellen. Auch zwischen den Kurven 2 und 3 sowie zwischen den Kurven 4 und 5 liegt kein wesentlicher Verlaufsunterschied vor. Das bedeutet, daß es unwesentlich erscheint, ob die Salbe nach 24 Stunden erneuert wird oder nicht, da wir im Versuch die für die Kurven 3 und 5 entsprechenden Hautfelder nach der 2. Messung nicht neu mit Salben beschickt haben, sondern nur den alten Verband wieder aufgelegt haben.

Die Abbildung 2 zeigt den Temperaturkurvenverlauf des gleichen Versuches unter Berücksichtigung der Wirkung, die allein die Salbengrundlage auf die Hauttemperatur hat. Die Kurven der Abbildung 2 verdeutlichen also nur die Wirkung des Corticoids auf die Temperatur der Haut. Da es sich um gesunde Haut handelt, ist dies allein der vasokonstriktorische Effekt, der hier aufgezeichnet wurde.

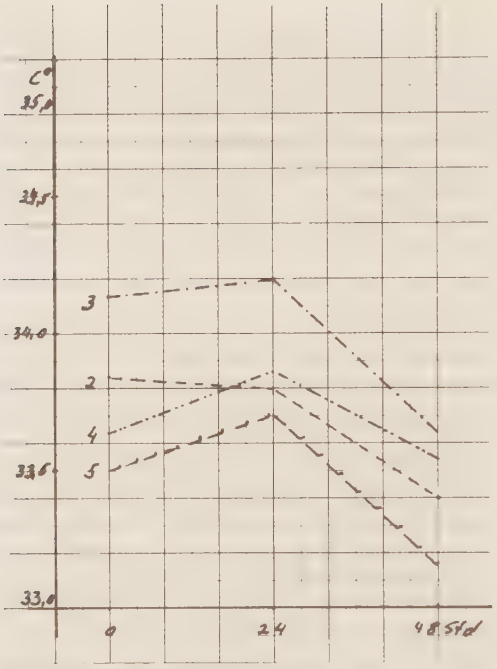

Abb. 2 Temperaturkurvenverlauf mit Berücksichtigung des Grundlageneffektes

2 ----------Betamethason (Celestan), nach der ersten und der zweiten Messung mit Salbe beschickt

3 -.-.-.-.-.-.-. Betamethason (Celestan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

4 -..-..-..-..- Fluocortolon (Ultralan), nach der ersten und zweiten Messung mit Salbe beschickt

5 _/_/_/_/_/_/ Fluocortolon (Ultralan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt.

In den ersten 24 Stunden ist noch keine vasokonstriktorische Wirkung der Medikamente - auch hier- festzustellen. Im Gegenteil, es läßt sich eine leichte Temperaturerhöhung verzeichnen. Erst nach weiteren 24 Stunden, also insgesamt nach 48 h ist ein deutlicher relativer Temperaturabfall zu bemerken. Auch hier sind keine deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Kurvenverläufen zu bemerken. So lässt sich weder zwischen der Wirkung von Betamethason und Fluocortolon ein Unterschied feststellen, noch nachweisen, daß es besser oder schlechter sei,

nach 24 Stunden eine Salbe neu aufzubringen. Im Vergleich der Abbildungen 1 und 2 stellen wir fest, daß der Salbengrundlagen-effekt die vasokonstriktorische Wirkung, also die temperatursenkende, vollkommen aufhebt, ja sogar übersteigt. Der in Abb. 1 auffällige Anstieg der Temperatur von der 1. zur 2. Messung beruht allerdings nicht nur auf der stark temperaturfördernden Grundlagenwirkung, sondern auch auf der Wirkung der medikamentösen Beimischung, die in den ersten 24 Stunden ebenfalls die Temperatur erhöht, bzw. die Temperatur auf gleichem Niveau behält. Sie zeigt jedenfalls in dieser Zeit keinen temperaturmindernden Effekt.

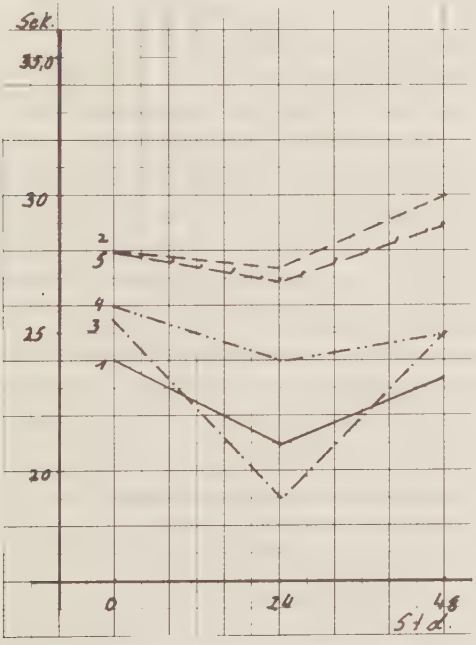

Abb.3 Kurvenverlauf für die Wärmeleitfähigkeit ohne Berücksichtigung des Grundlageneffektes.

1 _____ neutrale Salbe

2 ---------- Betamethason (Celestan), nach der ersten und der zweiten Messung mit Salbe beschickt

3 -.-.-.-.-.-.-.- Betamethason (Celestan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

4 -..-..-..-..-.. Fluocortolon (Ultralan), nach der ersten und zweiten Messung mit Salbe beschickt

5 _/_/_/_/_/_/_/_/ Fluocortolon (Ultralan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

Die Abb. 3 und 4 zeigen für den gleichen Versuch den entsprechenden Verlauf der Veränderungen der Wärmeleitfähigkeit an den behandelten Hautstellen.
Abb.3 verdeutlicht, daß in allen Fällen nach 24 Stunden die Zeit, in der der Temperaturfühler um 4°C erwärmt werden muß, erniedrigt ist, wenn auch in drei Fällen nur ganz unwesentlich. Ebenso wird deutlich, daß im Vergleich zur 2. Messung die Zeit in Sekunden für die 3. Messung erkennbar verlängert ist. Allerdings im Vergleich zur 1. Messung ist hier die positive Differenz, Kurve 2 und 5, bzw. die negative Differenz, Kurve 1, 2, 3 und 4, nur sehr gering. Immerhin verdeutlicht Abb. 3 die Verkürzung der Meßzeit von der 1. zur 2. Messung, sowie den Wiederanstieg von der 2. zur 3. Messung.
In den Reaktionsbildern der Abb.3 sind die medikamentösen Wirkungen und die Grundlagenwirkung gleichzeitig enthalten. Die Kurve 1, die den Einfluß der Leersalbe auf die Haut darstellt, zeigt ebenso wie die Kurven 2 - 5 den oben beschriebenen charakteristischen Verlauf. Also hat die Leersalbe auch auf die Wärmeleitfähigkeit der Haut eine erkennbare Wirkung. Charakteristische Unterschiede zwischen den Kurven 2,3 und 4,5 sind nicht zu entnehmen. Dies bedeutet, daß ein wesentlicher Wirkungsunterschied der beiden verwendeten Salben, Ultralan und Celestan, nicht festgestellt werden konnte. Auch der Vergleich der Kurven 2,4 mit den Kurven 3 und 5 bringt kein eindeutiges Ergebnis. Das heißt, es ist ebenso wie für die Temperatur bedeutungslos, daß nach 24 Stunden die Salbe erneuert wird.

Subtrahieren wir von den Werten der Kurven 2-5 die Werte der Kurve 1, also die der Leersalbe, erhalten wir die Kurven der Abb. 4

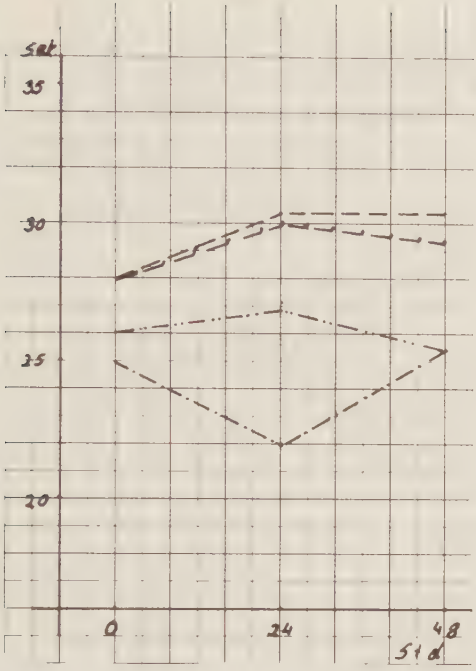

Abb.4 Kurvenverlauf für die Wärmeleitfähigkeit mit Berücksichtigung des Grundlageneffektes

2 ---------- Betamethason (Celestan), nach der ersten und der zweiten Messung mit Salbe beschickt

3 -.-.-.-.-.-.-.-.- Betamethason (Celestan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

4 -..-..-..-..-..-.. Fluocortolon (Ultralan), nach der ersten und zweiten Messung mit Salbe beschickt

5 _/_/_/_/_/_/_/_/_/ Fluocortolon (Ultralan), nur nach der ersten Messung mit Salbe beschickt

Allein die vasokonstriktorische Wirkung auf die Wärmeleitfähigkeit der gesunden Haut der Probanden wird aufgezeichnet. Man erkennt eine Umkehrung des Kurvenverlaufes im Vergleich mit Abb.3. Nur die Kurve 3 behält das Verlaufsbild aus Abb.3, nur etwas abgeflachter. Der Vergleich der Abb.3 und Abb.4 läßt erkennen, daß der Grundlageneffekt die Wirkung der medikamentösen Komponente der Corticoidsalben vollständig überlagert.

Statt einer Verkürzung der Zeit, gemessen in Sekunden, bei der zweiten Messung in Abb.3 findet man bei der Messung der isolierten medikamentösen Wirkung auf die Wärmeleitfähigkeit, Abb.4, in den ersten 24 Stunden des Versuches schon eine Verlängerung.

Im Vergleich der 2. mit der 3. Messung verkürzt sich in Abb.4 wieder die Zeit, abgesehen von der Kurve 3. Der Vergleich der Kurven aus Abb.4 untereinander ergibt keine bemerkenswerten Unterschiede, ausgenommen Kurve 3, sodaß auch hier angenommen werden kann Betamethason (Celestan) und Fluocortolon (Ultralan) haben in ihrer Wirkung keinen wesentlichen Unterschied. Auch scheint es hier nicht wichtig zu sein, die Salben nach 24 Stunden zu erneuern.

Die Meßergebnisse des Vorversuches in eine Tabelle gebracht, gibt ein übersichtliches Bild der Wirkung der beiden getesteten Corticoidsalben auf die normale Haut von gesunden Testpersonen. Dabei wird hier zusätzlich der Mittelwert gebildet, die sich aus den parallel gemessenen Werten der Versuchsfelder 3 und 4, Betamethason, und aus den Feldern 5 und 6, Fluocortolon, ergaben.

In der Tab.3 sind neben den absoluten Werten auch die Differenzen zu den Ergebnissen für die Grundlage aufgetragen, die also der eigentlichen Corticoidwirkung entsprechen.

Diff. 1 ist dabei die Differenz der Werte zum Ausgangswert bei der Messung nach 24 Stunden, Diff. 2 die Differenz zwischen dem 24-Stunden- und dem 48-Stundenwert, während Diff. 1+2 der Differenz nach 48 Stunden gegenüber dem Ausgangswert entspricht.

Es ist zunächst zu sehen, daß die Haupttemperatur durch die Grundlage um insgesamt 1 Grad zugenommen hat. Die Abnahme der Wärmeleitzeit in den ersten 24 Stunden entspricht diesem Wert, danach gleicht sich allerdings der Durchblutungsunterschied wieder aus.

Während die glukocorticoidhaltigen Zubereitungen in den ersten 24 Stunden sich etwa so wie die Grundlage verhalten, kommt es danach zu einer relativen Abnahme der Temperatur. Diesen Werten entspricht in der Wärmeleitmessung eine Zeitzunahme, wobei insgesamt der Effekt der Betamethason-haltigen Salbe etwas ausgeprägter erscheint als der der Fluocortolonsalbe.

Tab. 3 Meßwerte eines 48-Stunden-Versuches für die Änderung der Hauttemperatur und die der Wärmeleitzeit der normalen Haut von gesunden Testpersonen, nach Behandlung mit Betamethason-Salbe (Celestan) und Fluocortolonsalbe (Ultralan)

Temperatur in °C

Präparat	absolute Werte			bezogen auf die Grundlage		
	Diff. 1	2	1+2	Diff. 1	2	1+2
Grundlage	+0,50	+0,50	+ 1,0	-	-	-
Betamethason	+0,55	+0,10				
	+0,45	+0,00				
Mittelwert	+0,50	+0,05	+ 0,55	+0,00	-0,45	- 0,45
Fluocortolon	+0,60	+0,00				
	+0,60	+0,30				
Mittelwert	+0,60	+0,15	+0,75	+0,10	-0,35	-0,25

Wärmeleitfähigkeit in sec.

Präparat	absolute Werte			bezogen auf die Grundlage		
	Diff. 1	2	1+2	Diff. 1	2	1+2
Grundlage	-3	+2	-1	-	-	-
Betamethason	-1	+3				
	-6	+6				
Mittelwert	-3,5	+4,5	+1	-0,5	-2,5	-2,0
Fluocortolon	-2	+1				
	-1	+2				
Mittelwert	-1,5	+1,5	+0	+1,5	-0,5	+1,0

2. Ergebnisse der Hauptversuche

In den Vorversuchen wurde versucht an gesunder Haut zu zeigen, wie sehr die Wirkung der Corticoidpräparate durch die Salbengrundlage mitbestimmt wird. Die eigentlichen Untersuchungen dieser Arbeit sollen sich mit der kombinierten Wirkung von Medikament und Medikamentengrundlage auf gesunde wie auf kranke Haut befassen.

Es handelt sich hier bei der kranken Haut um Psoriasisherde und um Effloreszenzen verschiedener Dermatitiden.
Bei der Betrachtung der Meßergebnisse, die sich bei den Psoriatikern ergaben, sei zuerst die Wirkung der Corticoidsalben auf gesunde und kranke Haut getrennt betrachtet. Untersucht wurden die Wirkung auf die Temperatur, auf die Wärmeleitfähigkeit und auf die Farbe der Haut.

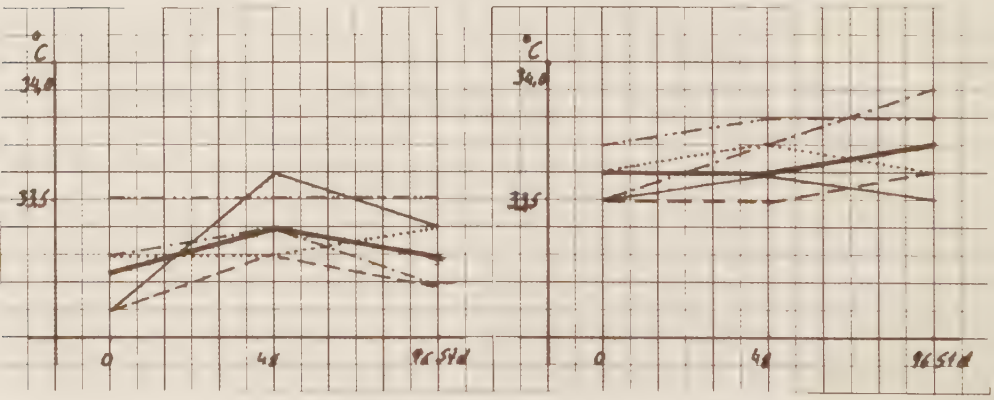

Abb.5a Abb.5b

Abb.5a Temperaturverlauf an gesunder Haut von 11 Psoriatikern nach Behandlung der Haut mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Abb.5b Temperaturverlauf an kranker Haut von 11 Psoriatikern nach Behandlung der Effloreszenzen mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

——————— Mittelwert aller Corticoide
——————— Betamethason
-.-.-.-.-.-.-.- Prednilyden
--------------- Fluocortolon
-.-.-.-.-.-.-.- Triamcinolon
..... Fluocinolon

Abb. 5a zeigt die Kurven für den Temperaturverlauf an gesunder, Abb.5b den im Herd bei Psoriatikern. Auffallend ist zunächst das hohe Temperaturniveau der befallenen Haut.
Der Mittelwert der Kurven aus Abb.5a für gesunde Haut steigt von der ersten Messung innerhalb von 48 Stunden um 0,15°C, fällt aber nach weiteren 48 Stunden wieder um 0,1°C ab.
In Abb.5b, in der die Temperaturkurven für die erkrankte Haut aufgezeichnet sind, bleibt die Temperatur in den ersten 48 Stunden gleich und steigt dann in den nächsten 48 Stunden im Mittel um 0,1°C.
Ein Vergleich der Kurven für die einzelnen Salben ergibt ein uneinheitliches Bild, sodaß eine gültige Aussage über die unterschiedliche Wirkung der untersuchten Steroidsalben nicht gemacht werden kann.

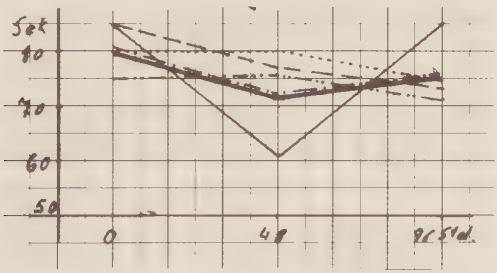

Abb.6a Änderung der Wärmeleitzeit an der nicht befallenen Haut von Psoriatikern nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

——————— Mittelwert
——————— Betamethason
-.-.-.-.-.-.-.-.-.-. Prednilyden
---------- Fluocortolon
-..-..-..-..-..-.. Triamcinolon
..... Fluocinolon

Abb.6a und Abb.6b verdeutlichen für den gleichen Versuch die Wirkung der Corticoidsalben auf die Wärmeleitfähigkeit der gesunden und der kranken Haut von Psoriatikern.
In Abb.6a ist der Kurvenverlauf für die Wirkung an nicht erkrankter Haut von Psoriatikern aufgezeichnet. Deutlich wird die Verkürzung der Zeit, gemessen in Sekunden, in der der Meßfühler um

$4^{o}C$ erwärmt werden soll, im Vergleich der ersten mit der zweiten Messung, die 48 Stunden nach Versuchsbeginn vorgenommen wurde. Der Mittelwert zeigt eine Verkürzung um 8 Sekunden, während nach weiteren 48 Stunden bei der 3. Messung die Zeit wieder um 3 Sekunden verlängert ist.

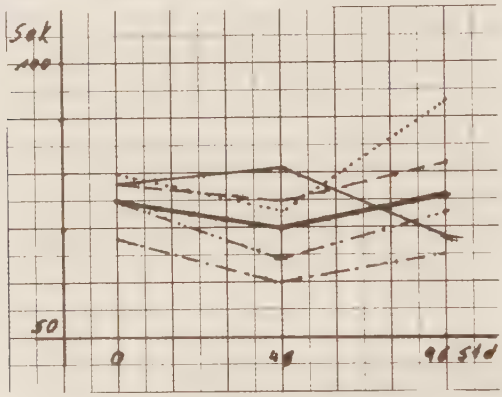

Abb.6b Änderung der Wärmeleitzeit an der erkrankten Haut von Psoriatikern nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

——————— Mittelwert
_____ Betamethason
-.-.-.-.-.-.-.- Prednilyden
---------- Fluocortolon
-..-..-..-..-.. Triamcinolon
..... Fluocinolon

In Abb.6b wird der Verlauf der Änderung der Wärmeleitfähigkeit an kranker Haut von Psoriatikern gezeigt.

Die Mittelwertskurve fällt von der 1. zur 2. Messung um 4 Sekunden ab, steigt aber zur 3. Messung auf den Ausgangswert an.

Die Abbildungen 7a und 7b zeigen den Verlauf der Corticoidsalbenwirkung auf die Hautfarbe von kranker und gesunder Haut von Psoriatikern.

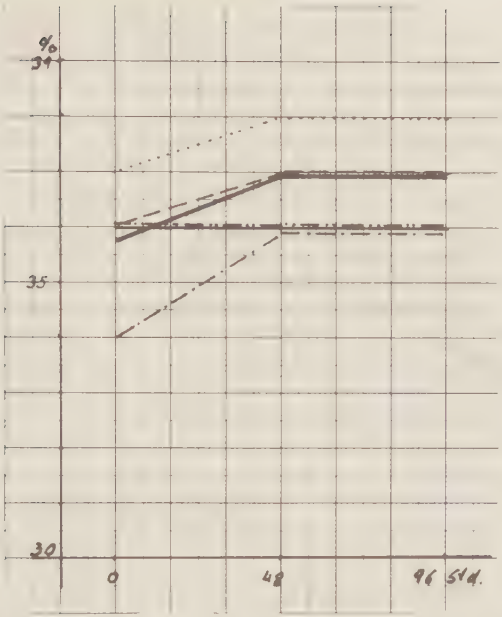

Abb.7a Änderung der Hautfarbe der nicht befallenen Haut von Psoriatikern nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Mittelwert
Prednilyden
Betamethason
Fluocortolon
Triamcinolon
Fluocinolon

An der gesunden Haut ist die Farbe von vorneherein blasser. Die Blässe der Haut nimmt innerhalb der ersten 48 Stunden zu, und zwar um gut 1%, Abb.7a. Nach weiteren 48 Stunden bleibt dann der Mittelwert konstant, d.h., die Farbe ändert sich von der 2. zur 3. Messung nicht mehr.

In Abb.7b ist schon bei der ersten Messung eine stärkere Rötung als bei gesunder Haut festzustellen. Nach 48 Stunden Corticoidsalbenwirkung blaßt die Rötung im Mittelwert um 2%, von 30 auf 32 ab. Auch hier erfolgt von der 2. zur 3. Messung im Mittelwert keine weitere Hautfarbveränderung.

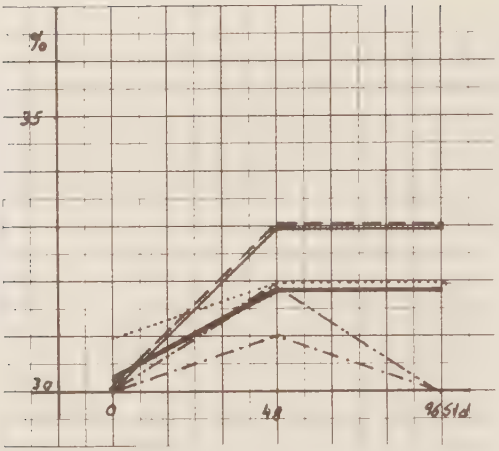

Abb.7b Änderung der Hautfarbe der veränderten Haut von Psoriatikern nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Mittelwert
Betamethason
Prednilyden
Fluocortolon
Triamcinolon
Fluocinolon

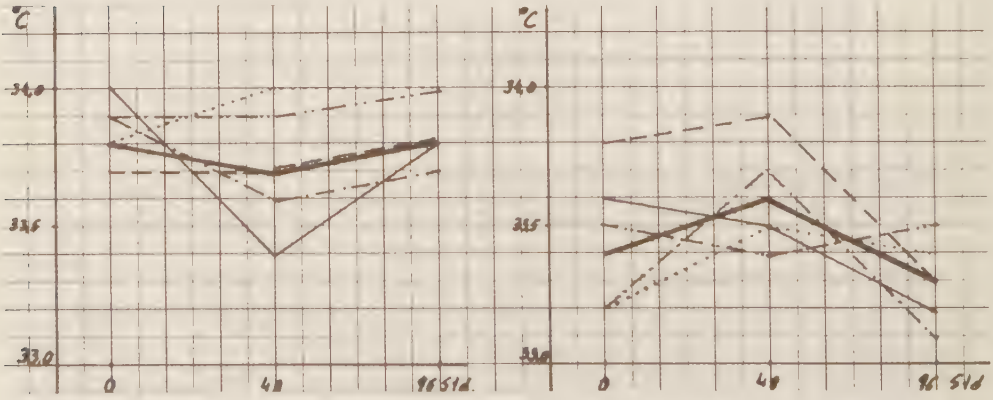

Abb.8a Abb.8b

Abb.8a Temperaturverlauf an gesunder Haut von 4 an verschiedenen Dermatitiden erkrankter Patienten bei Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Abb.8b Temperaturverlauf an veränderter Haut von 4 an verschiedenen Dermatitiden erkrankter Patienten bei Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Die Abb.8 bis 10 verdeutlichen die Wirkung der Corticoidsalben auf die gesunde und die kranke Haut von Dermatitspatienten.

In Abb.8a und 8b wird der Verlauf der Wirkung auf die Hauttemperatur deutlich. Die Mittelwertskurve für den Temperaturverlauf an der gesunden Haut dieser Patienten zeigt von der 1. zur 2. Messung eine Temperaturerniedrigung von 0,1°C, während sie von der 2. zur 3. Messung, also innerhalb der letzten 48 Stunden des Versuches, wieder auf den Wert der 1. Messung, 33,8°C, ansteigt.

Bei der kranken Haut der Dermatitspatienten, Abb.8b, steigt der Mittelwert der Temperatur von der 1. zur 2. Messung um 0,2°C an, um von der 2. zur 3. Messung um 0,3°C abzufallen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Einzelwerten der verschiedenen Steroide ergibt sich auch hier nicht.

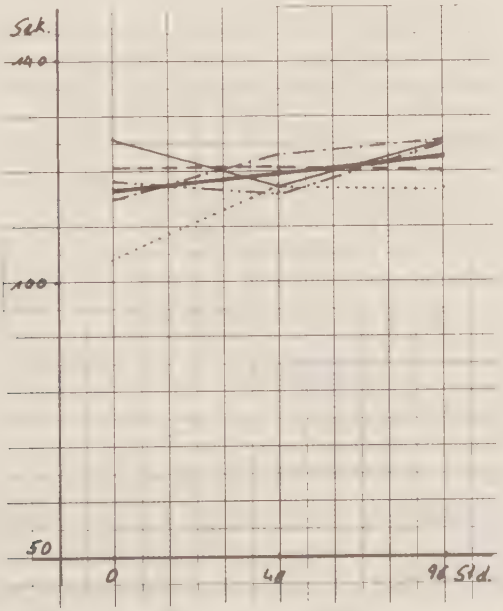

Abb.9a Änderung der Wärmeleitzeit an der gesunden Haut von 4 Dermatitspatienten nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

——————— Mittelwert
——————— Betamethason
-.-.-.-.-.-.-.-.-.- Prednilyden
---------- Fluocortolon
-..-..-..-..-..-..- Triamcinolon
..... Fluocinolon

Abb.9a zeigt in der Mittelwertskurve einen sehr flachen, doch von der 1. zur 3. Messung stetig steigenden Verlauf; d.h. wir stellen eine Ver-längerung der Zeit fest, in der der Temperaturfühler von 25°C auf 29°C erwärmt werden konnte.

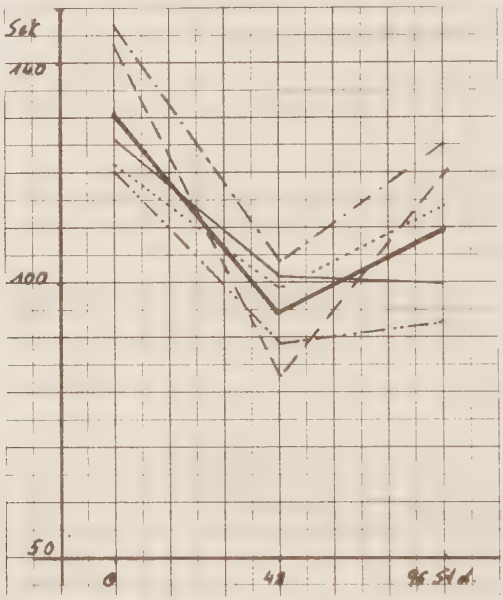

Abb.9b Änderung der Wärmeleitzeit an der kranken Haut von 4 Dermatitispatienten nach Corticoidsalbenbehandlung

———————	Mittelwert
———————	Betamethason
-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.	Prednilyden
----------	Fluocortolon
-..-..-..-..-..-..	Triamcinolon
.....	Fluocinolon

Im Vergleich ergibt die Abb.9b, kranke Haut, einen zu Abb.9a auffallend unterschiedlichen Verlauf. Die Mittelwertskurve fällt von der 1. zur 2. Messung steil ab, und zwar verkürzt sich die Zeit der 2. Messung um 36 Sekunden. Bei der 3. Messung, nach einer Gesamtversuchsdauer von 96 Stunden ist die Zeit wieder angestiegen. Sie verlängert sich, verglichen mit der 2. Messung um 15 Sekunden, ist aber im Vergleich zur 1. Messung um 20 Sekunden kürzer.
Die Abbildungen 10a und 10b befassen sich graphisch, entsprechend den Abb.7a und 7b, mit der Änderung der Hautfarbe an kranker und gesunder Haut von Ekzematikern. Auch hier betrachten wir nur die

Mittelwerte für die einzelnen Steroidsalben.
Abb.10a, gesunde Haut, zeigt schon am Anfang des Versuchs eine geringere Färbung als die kranke Haut.
Nach 48 Stunden Corticoidsalbenwirkung ist die Hautfarbe gleich geblieben. Nach weiteren 48 Stunden nimmt die Blässe der gesunden Haut zu, und zwar um einen halben Prozent von 39,5 auf 40.

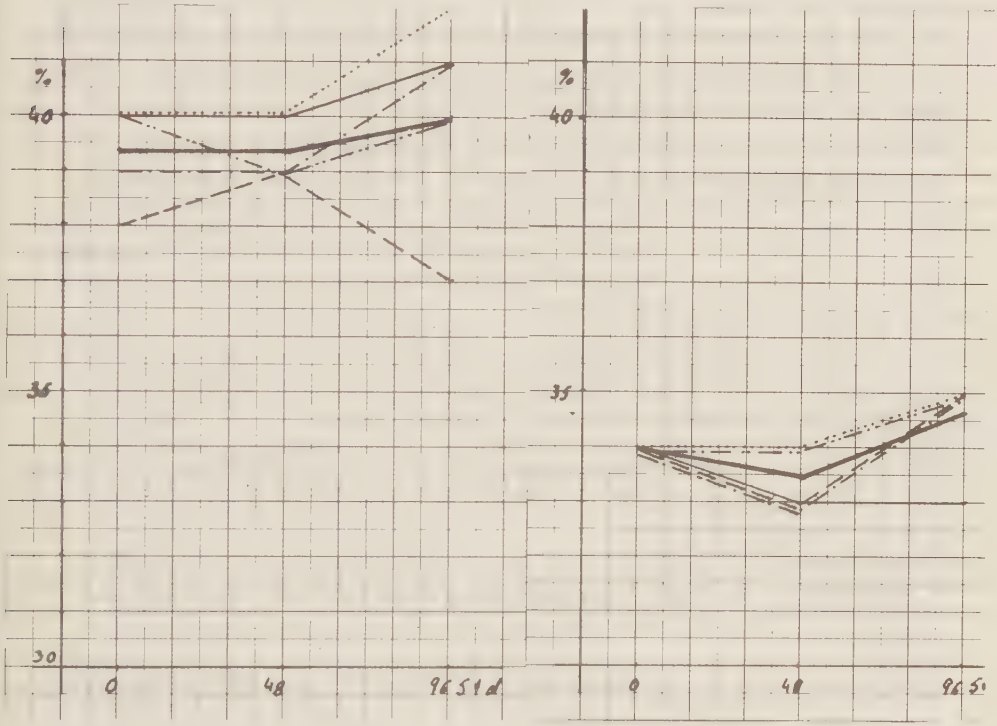

Abb.10a Abb.10b

Abb.10a Änderung der Hautfarbe der nicht befallenen Haut von 4 Dermatitispatienten nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

Abb.10b Änderung der Hautfarbe der kranken Haut von 4 Dermatitispatienten nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

═══════ Mittelwert
_____ Betamethason
-.-.-.-.-.-.-. Prednilyden
---------- Fluocortolon
-..-..-..-..-..Triamcinolon
.... Fluocinolon

Bei kranker Haut, Abb.10, liegt der Anfangswert der Blässe der Haut weit niedriger, die Haut ist stärker gerötet. Nach 48 Stunden Wirkung von Corticoidsalben nimmt die Blässe der Haut ab, d.h. die Kurve fällt 1/2% ab. In den nächsten 48 Stunden nimmt die Blässe wieder zu um gut 1%, und zwar von 33,5 auf 34,6. Sie liegt damit um 0,6% höher als bei der ersten Messung. Das bedeutet, daß innerhalb des gesamten Versuchszeitraumes die kranke Haut der Dermatitispatienten abblasst.
Faßt man die Mittelwerte all dieser Ergebnisse zusammen, so kommt man zu folgendem Bild:

Tab.4 Vergleich zwischen den Mittelwerten, die an gesunder und kranker Haut nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben ermittelt wurden

	gesund			erkrankt		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
1.Temp.in °C						
Psor.vulg.	+0,15	-0,1	+0,05	+0,0	+0,1	+0,1
Dermatitis	-0,1	+0,1	+0,0	+0,2	-0,3	-0,1
Kontrolle	+0,55	+0,1	+0,65	-	-	-
2.Wlf.in sec.						
Psor.vulg.	-8	+4	-4	-5	+6	+1
Dermatitis	+3	+3	+6	-35	+15	-20
Kontrolle	-2,5	+3	+0,5	-	-	-
Farbe in %						
Psor.vulg.	+1	+0,0	+1	+2	+0	+2
Dermatitis	+0	+0,5	+0,5	-0,5	+1	+0,5

In der Hauttemperaturmessung fällt auf, daß die Unterschiede vor allem im ersten Wert geringer sind als bei den Kontrollpersonen. Während sich im Herd bei der Psoriasis kaum Unterschiede zum Ausgangswert ergeben, kommt es bei der Dermatitis zunächst zu einer leichten Erhöhung, danach zu einer Abnahme der Werte.
Bei der Wärmeleitfähigkeitsmessung finden sich die größten Unterschiede im Dermatitisherd, wo es im ersten Teil des Versuches zu einer Durchblutungsförderung kommt, die auch noch nach 96 Stunden gegenüber dem Ausgangswert trotz des relativen Rückganges im zweiten Teil weiter besteht. Die Hautfarbe zeigt dagegen wieder nur geringere Unterschiede.
Erwähnenwert erscheint noch das in den Meßwerten zwischen gesunder

Haut bei Dermatitis und nicht befallener Haut bei Psoriasis gegensätzliche Verhalten sowohl in der Hauttemperaturmessung als auch in der Wärmeleitzeit.

3. Erfassung der Meßergebnisse für die einzelnen Salben

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Messungen für die einzelnen in diesen Versuchen verwendeten Corticoidsalben, Tab. 5-9, so ergibt sich folgendes Bild.

Tab.5 enthält die Ergebnisse für die mit 0,1% Betamethasonsalbe behandelter Hautstellen. Ein gegensätzliches Verhalten bei der Psoriasis und bei den Dermatitisfällen zeigt sich bei der Temperaturmessung. Während die Temperatur bei der Psoriasis am Ende des Versuches an der gesunden Haut angestiegen ist, und bei der erkrankten Haut den Ausgangswert wieder erreicht, fällt sie bei der Dermatitis an der gesunden wie an der kranken Haut ab.

Bei der Messung der Wärmeleitzeit verhalten sich beide Krankheitsbilder gleich. Nach einer anfänglichen Verkürzung der Zeit an der gesunden Haut, kehren die Werte bei der Psoriasis wie bei den Dermatitisfällen auf den Ausgangswert zurück. An den befallenen Stellen kommt es insgesamt zu einer starken Verkürzung der Wärmeleitzeit, entsprechend einer Mehrdurchblutung der Haut. Bei den Dermatitiden ist die Verkürzung ausgeprägter.

Das Verhalten der Hautfarbe ist an der gesunden Haut unbedeutend. Dagegen wird die Farbe der befallenen Psoriatikerhaut um 3% blasser, während sie im Dermatitisherd um 1% zunimmt. Bei beiden Krankheitsbildern erfolgt die Farbänderung an der erkrankten Haut innerhalb der ersten 48 Stunden. Danach bleibt die Farbe unverändert.

Tab.5 Vergleich zwischen gesunder und erkrankter Haut nach Behandlung mit Celestan, Betamethason 0,1%

	gesund			erkrankt		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temperatur in °C						
Psor.vulg.	+0,5	-0,2	+0,3	+0,1	-0,1	+0,0
Dermatitis	-0,6	+0,4	-0,2	-0,1	-0,3	-0,4
Wärmeleitfähigkeit in sec.						
Psor.vulg.	-29	+29	+0,0	+4	-14	-10
Dermatitis	-9	+9	+0,0	-25	-1	-26
Farbe in%						
Psor.vulg.	+0	+0	+0	+3	+0	+3
Dermatitis	+0	+1	+1	-1	+0	-1

In Tab.6 sind die Ergebnisse nach Behandlung mit 0,1% Prednilydensalbe (Decoderm) zusammengefaßt.

Bei der Psoriasis wie bei den Dermatitiden sinkt die Temperatur an nicht befallener Haut, während sie an der erkrankten Haut nur bei den Dermatitisfällen um 0,1°C sinkt und bei der Psoriasis sogar um 0,4°C zunimmt.
An gesunder Haut ist bei der Psoriasis eine leichte Verkürzung der Wärmeleitzeit und bei den Dermatitiden eine Verlängerung der Zeit festzustellen. An erkrankter Haut liegt in beiden Fällen eine Verkürzung der Wärmeleitzeit vor. Dabei muß aber beachtet werden, daß an gesunder und kranker Haut nach anfänglicher Verkürzung der Zeit in den letzten 48 Stunden des Versuches, Diff.2 eine deutliche Tendenz zur Verlängerung der Wärmeleitzeit vorliegt. Nur die gesunde Haut der Dermatitispatienten zeigt von Anfang an eine Verlängerung der Zeit.
Die nicht befallene Haut von Psoriatikern und von Dermatitispatienten wird blasser, während sie im Psoriasisherd nach anfänglicher Abblassung den Ausgangswert wieder erreicht. Der Dermatitsherd wird zunächst Dunkler, wird aber am Ende des Versuches doch noch um 1% heller als er am Anfang des Versuches war.

Tab. 6 Vergleich zwischen gesunder und erkrankter Haut nach Behandlung mit Decoderm, Prednilyden 0,1%

	GESUND			ERKRANKT		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp. in°C						
Psor.vulg.	+0,1	-0,2	-0,1	+0,2	+0,2	+0,4
Dermatitis	-0,3	+0,1	-0,2	+0,5	-0,6	-0,1
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	-8	+4	-4	-8	+5	-3
Dermatitis	+8	+3	+11	-43	+21	-22
Farbe in %						
Psor.vulg.	+2	+0	+2	+1	-1	+0
Dermatitis	+0	+2	+2	-1	+2	+1

Tab. 7 faßt die Ergebnisse der Behandlung mit 0,5% Fluocortolnsalbe (Ultralan) zusammen).

Nach 96 Stunden ist die Temperatur an gesunder und beherdeter Haut beider Krankheitsbilder um 0,1°C gestiegen. Bei der Psoriasis sinkt sie allerdings nach anfänglichem Ansteigen. In den Herden steigt sie bei der Psoriasis ebenfalls um 0,1°C, während sie im Dermatitisherd um 0,5°C abnimmt.

Die Wärmeleitzeit an gesunder Psoriatikerhaut nimmt ab und bleibt bei den Dermatitisfällen unverändert. In den Herden steigt sie in beiden Fällen nach anfänglicher Verkürzung wieder an. Diese anfängliche Verkürzung aber ist bei den Dermatitsfällen so ausgeprägt, daß der Endwert immer noch eine Verkürzung darstellt. Die Tendenz jedoch für die Wärmeleitzeit ist steigend.

Die Helligkeit der Haut nimmt nur an der gesunden Dermatitishaut ab. In den Herden nimmt sie in beiden Fällen zu, ausgeprägter bei der Psoriasis.

Tab. 7 Vergleich zwischen gesunder und kranker Haut nach Behandlung mit Ultralan, Fluocortolon 0,5%

	gesund			erkrankt		
	Diff 1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp. in °C						
Psor.vulg.	+0,2	-0,1	+0,1	+0,0	+0,1	+0,1
Dermatitis	+0,0	+0,1	+0,1	+0,1	-0,6	-0,5
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	-8	-4	-12	-3	+7	+4
Dermatitis	+0	+0	+0	-60	+37	-23
Farbe in %						
Psor.vulg.	+1	+0	+1	+3	+0	+3
Dermatitis	+1	-2	-1	-1	+2	+1

Tab. 8 zeigt die zusammengefaßten Ergebnisse nach Behandlung der Haut mit 0,1% Triamcinolonsalbe (Volon-A).
An gesunder Haut bleibt die Temperatur von Anfang bis zum Ende bei der Psoriasis gleich. Bei der gesunden Dermatitishaut steigt die Temperatur nach 96 Stunden um 0,1°C. Im Psoriasisherd steigt sie schon nach 48 Stunden und bleibt dann gleich. Im Dermatitisherd sinkt die Temperatur zunächst, steigt aber nach 96 Stunden Versuchsdauer wieder auf den Ausgangswert an.
Die Wärmeleitzeit zeigt an gesunder Psoriatikerhaut eine unwesentliche Verkürzung. An gesunder Dermatitishaut wird sie nach anfänglicher Verkürzung zum Schluß des Versuches um 7 Sekunden länger als der Anfangswert. An der erkrankten Haut kommt es in beiden Fällen zunächst zu einer Verkürzung der Zeit, nach den ersten 48 Stunden aber zeigt sich die Tendenz steigend. Beide Endwerte bleiben aber noch unter dem Ausgangswert.
Bei der Farbmessung der Haut zeigt sich, daß im Endeffekt nur die Haut im Dermatitisherd 1% an Rötung verliert. Die anfängliche Abblassung der Psoriatikerhaut im Herd ist am Ende des Versuches wieder rückläufig.

Tab. 8 Vergleich zwischen gesunder und kranker Haut
nach Behandlung mit Volon-A-Salbe, Triamcinolon 0,1%

	gesund			erkrankt		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp. in °C						
Psor.vulg.	+0,0	+0,0	+0,0	+0,1	+0,0	+0,1
Dermatitis	+0,0	+0,1	+0,1	-0,1	+0,1	+0,0
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	+0	-4	-4	-10	+8	-2
Dermatitis	-2	+9	+7	-31	+4	-27
Farbe in %						
Psor.vulg.	+0	+0	+0	+2	-2	+0
Dermatitis	-1	+1	+0	+0	+1	+1

Tab. 9 zeigt die Ergebnisse nach Behandlung der Haut mit 0,025% Fluocinolonsalbe (Jellin).

Die Temperatur der gesunden Psoriatikerhaut steigt erst nach 96 Stunden um 0,1°C an, während die anfängliche Temperatursteigerung um 0,2°C an gesunder Dermatitishaut bis zum Ende des Versuches bleibt. Im Herd der Psoriasis findet man nach anfänglichem Anstieg zum Schluß wieder einen Temperaturabfall, sodaß der Ausgangswert wieder erreicht wird. Der anfängliche Temperaturanstieg im Dermatitisherd wird bis zum Ende des Versuches nicht mehr ganz ausgeglichen, es bleibt eine Temperaturerhöhung von 0,2°C.

Die Wärmeleitzeit an gesunder Psoriatikerhaut nimmt nach 96 Stunden um 5 Sekunden ab, während sie an der gesunden Haut von Dermatitispatienten um 13 Sekunden zunimmt. Diese Zunahme war aber schon nach 48 Stunden zu messen. Im Herd der Psoriasis verringert sich zunächst die Wärmeleitzeit, steigt aber zum Schluß stark an und zeigt dieses Ergebnis auch im Endeffekt. Die Tendenz ist bei den Dermatitiden ähnlich, nur, daß die anfängliche Wärmeleitzeitverkürzung größer als die Verlängerung der Wärmeleitzeit am Ende des Versuches ist.

Die Farbmessung ergibt, daß in allen Fällen, d.h. an gesunder und kranker Haut von Psoriatikern und Dermatitispatienten die Hautfarbe abblasst. Diese Veränderung der Hautfarbe ist allerdings bei den Dermatitisfällen verzögert.

Tab. 9 Vergleich zwischen gesunder und kranker Haut nach Behandlung mit Jellin-Salbe, 0,025% Fluocinolon

	gesund			erkrankt		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp. in°C						
Psor.vulg.	+0,0	+0,1	+0,1	+0,1	-0,1	+0,0
Dermatitis	+0,2	+0,0	+0,2	+0,3	-0,1	+0,2
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	+0	-5	-5	-7	+20	+13
Dermatitis	+14	-1	+13	-23	+15	-8
Farbe in%						
Psor.vulg.	+1	+0	+1	+1	+0	+1
Dermatitis	+0	+2	+2	+0	+1	+1

4. Getrennte Erfassung der Entzündungshemmung

Vergleicht man die Ergebnisse, die an gesunder und kranker Haut gemessen wurden und setzt man sie in Bezug zueinander, erhält man die reine antiphlogistische Wirkung der Corticoide. Wie schon erwähnt, wird durch die Messungen an gesunder Haut nur die vasokonstriktorische Wirkung der Corticoide erfasst, während an entzündlicher Haut die antiphlogistische und die vasokonstriktorische Wirkung der Corticoide zum Tragen kommen. Subtrahiert man nun die Vasokonstriktion, die man an gesunder Haut ermittelte, von der kombinierten Wirkung, errechnet man die reine Entzündungshemmung des Corticoids. Es wird unterstellt, daß die Vasokonstriktion an gesunder Haut die gleiche ist wie an kranker Haut.

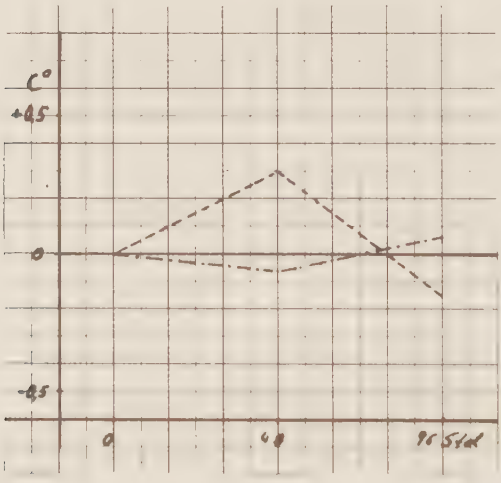

Abb.11a Temperaturverlauf an kranker Haut von Psoriatikern und von Dermatitispatienten nach Subtraktion der Temperaturwerte, die an nicht befallener Haut der gleichen Patienten gemessen wurden. Die Kurven stellen die antientzündliche Wirkung der Corticoide dar.

-.-.-.-.-.- Psoriatiker

---------- Dermatitispatienten

Die Abb.11a zeigt die durch Subtraktion der Vasokonstriktion von der kombinierten Wirkung ermittelten Temperaturwerte für die Meßreihen an Dermatitspatienten und an Psoriatikern. Der Verlauf der Kurve für die Psoriatiker zeigt zunächst eine deutliche Entzündungshemmung bis zur 2. Messung, während bis zur 3. Messung dieser Effekt wieder aufgehoben wird.
Bei den Dermatitispatienten verläuft die Kurve umgekehrt. Innerhalb der ersten 48 Stunden steigt die Temperatur um 0,3°C, fällt aber während der letzten 48 Stunden des Versuches wieder um 0,45°C und liegt somit um 0,15°C unter der Anfangstemperatur.

Abb.11b Änderung der Wärmeleitzeit an kranker Haut von Psoriatikern und von Dermatitispatienten nach Subtraktion der Zeitwerte, die an nicht befallener Haut der gleichen Patienten gemssen wurden.
-.-.-.-.-.- Psoriasis
---------- Dermatitiden

In die Abb.11b ist in gleicher Weise die Änderung der Wärmeleitfähigkeit eingezeichnet. Der Verlauf der Kurve für die Psoriasis liegt nur im positiven Bereich, d.h. die Zeit für die Erwärmung des Fühlers um 4°C steigt stetig, entsprechend einer Entzündungshemmung an.

Bei den Dermatitiden fällt die Kurve zunächst steil ab bis zu Werten von -38 Sekunden, steigt aber von der 2. zur 3. Messung wieder an; dies entspricht einer relativen Besserung der Entzündung, also einer verzögert einsetzenden Wirkung der Entzündungshemmung. Allerdings liegt der Endwert immer noch unter dem Ausgangswert.

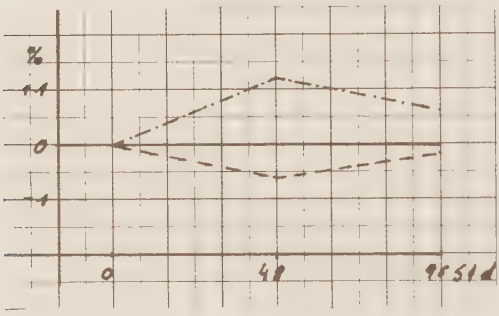

Abb.11c Änderung der Hautfarbe an kranker Haut von Psoriatikern und von Dermatitispatienten nach Subtraktion der Farbwerte, die an nicht befallener Haut der gleichen Patienten gemessen wurden.
-.-.-.-.-.-.-.- Psoriasis
---------- Dermatitiden

Bei der errechneten Wirkung der Entzündungshemmung der Corticoide auf die Hautfarbe ist das Bild nicht einheitlich. Abb.11c.
Bei der Psoriasis liegen die Werte im positiven Bereich.
Bis zur 2. Messung ist eine Abblassung der Haut festzustellen, die dann aber wieder leicht abnimmt.
Bei den Dermatitiden tritt zunächst eine Rötung der Haut ein, die dann aber während der letzten 48 Stunden der Versuchsdauer auf den Ausgangswert zurückgeht.

In Tab. 10 sind die Differenzwerte zwischen der an gesunder und kranker Haut gemessenen Werte für jede verwendete Corticoidsalbe einzeln zusammengefasst.
Bei der Temperaturänderung zeigt sich am günstigsten für eine Entzündungshemmung das Betamethason (Celestan), und zwar für Psoriasis vulgaris etwas günstiger als für die Dermatitiden. Es folgt Fluocortolon (Ultralan), das eine besonders gute Wirkung bei den Dermatitisfällen zeigt. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Temperaturabnahme entsprechend einer Entzündungshemmung im größeren Maße bei den Dermatitisfällen festgestellt werden konnte. Bei Prednilyden (Dekoderm) ist weder bei der Psoriasis noch bei den Dermatitiden eine Temperaturabnahme zu erkennen. Im Gegenteil, es steigt die Temperatur bei beiden Krankheitsbildern an, bei der Psoriasis allerdings stärker.
Wenn man den Mittelwert der Temperaturänderung beurteilt, so kann festgestellt werden, daß bei den Dermatitisfällen nach anfänglicher Temperatursteigerung die temperatursenkende Wirkung erst in der letzten Versuchsphase eintritt. Bei der Psoriasis sinkt die Temperatur zunächst, steigt aber zum Schluß wieder an, sodaß es im Endeffekt sogar zu einem Temperaturanstieg kommt.
Beim Vergleich der Differenzen zwischen den Werten, die an gesunder und kranker Haut gemessen wurden, erkennt man bei der Änderung der Wärmeleitfähigkeit, daß es in den ersten 48 Stunden zu einer starken Durchblutungsförderung kommt, die aber in der zweiten Versuchsphase wieder abnimmt. Dies gilt vor allem bei den Dermatitisfällen für Prednilyden (Decoderm), Fluocortolon (Ultralan) und Fluocinolon (Jellin). Ein deutlicher Unterschied liegt auch hier bei der Wirkung der Corticoide auf die Haut von Psoriatikern einerseits und von Dermatitispatienten andererseits.
Während bei der Psoriasis vulgaris die Endwerte für die Wärmeleitfähigkeit, Betamethason ausgenommen, im Positiven liegen, entsprechend einer absoluten Verlängerung der Zeit für die Wärmeleitung, kann man bei der Wirkung von Prednilyden, Fluocortolon und Fluocinolon auf die Haut von Dermatitispatienten nur von einer relativen Verkürzung der Wärmeleitzeit sprechen, da die Endwerte immer noch niedriger als die Ausgangswerte sind. Nach einer anfänglichen starken Verkürzung der Zeit, tritt in den letzten 48 Stunden des Versuches eine Verlängerung der Zeit ein, entsprechend einer Durchblutungsminderung.

Tab.10 Differenz zwischen gesunder und erkrankter Haut nach Behandlung mit 5 verschiedenen Corticoidsalben

	Betamethason (Celestan)			Prednilyden (Decoderm)		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp.in °C						
Psor.vulg.	-0,4	+0,1	-0,3	+0,1	+0,4	+0,5
Dermatitis	+0,5	- 0,7	-0,2	+0,8	-0,7	+0,1
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	+33	-43	-10	+0	+1	+1
Dermatitis	-16	-10	-26	-51	+18	-33
Farbe in %						
Psor.vulg.	+3	+0	+3	-1	-1	-2
Dermatitis	-1	-1	-2	-1	+0	-1

	Fluocortolon (Ultralan)			Triamcinolon (Volon-A)		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp.in °C						
Psor.vulg.	-0,2	+0,2	+0,0	+0,1	+0,0	+0,1
Dermatitis	+0,1	-0,7	-0,6	-0,1	+0,0	-0,1
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	+5	+11	+16	-10	+12	+2
Dermatitis	-60	+37	-23	-29	-5	-34
Farbe in %						
Psor.vulg.	+2	+0	+2	+2	-2	+0
Dermatitis	-2	+4	+2	+1	+0	+1

	Fluocinolon (Jellin)			Mittelwerte		
	Diff.1	2	1+2	Diff.1	2	1+2
Temp. in °C						
Psor.vulg.	+0,1	-0,2	-0,1	-0,06	+0,1	+0,04
Dermatitis	+0,1	-0,1	+0,0	+0,3	-0,45	-0,15
Wlf. in sec.						
Psor.vulg.	-7	+25	+18	+4,2	+1,2	+5,4
Dermatitis	-37	+16	-21	-38	+11	-27
Farbe in %						
Psor.vulg.	+0	+0	+0	+1,2	-0,6	+0,6
Dermatitis	+0	-1	-1	-0,6	+0,5	-0,1

Vergleicht man in Tab. 10 die Endwerte (Diff.1+2) der Farbänderung einerseits in Bezug auf die verschiedenen Corticoide und andererseits auf die verschiedenen Krankheitsbilder, kommt man zu folgenden Ergebnis.
Im Mittelwert der Endwerte aller verwendeten Corticoide ist festzustellen, daß die Hautfarbe im Herd der Psoriasis abblasst, während sie sich im Herd der Dermatits nicht wesentlich verändert, eher sogar eine etwas tiefere Tönung annimmt.

Bei der Psoriasis vulgaris wirkt vor allem Betamethason (Celestan) abblassend auf die Haut und das besonders in den ersten 48 Stunden. Es folgt, ebenfalls schon in den ersten 48 Stunden wirkend, Fluocortolon. Triamcinolon zeigt zunächst eine abblassende Wirkung, die aber zum Ende des Versuches wieder zurückgeht. Fluocinolon zeigt bei der Psoriasis keine farbverändernde Wirkung, bei den Dermatitiden erst im letzten Teil des Versuches. Prednilyden bewirkt bei beiden Krankheitsbildern eine tiefere Tönung der Haut.

Bei den Dermatitisfällen wirken nur Fluocortolon (Ultralan) und Triamcinolon (Volon-A) im Endwert abblassend. Betamethason (Celestan) Prednilyden (Decoderm) und Fluocinolon (Jellin) wirken eher in Richtung einer weiteren Rötung der Haut.

V. DISKUSSION

Vorausgegangene Untersuchungen, die sich mit der externen Applikation von Corticoidsalben beschäftigen, KOHLER (9), BOES (16), und HEINECKE (17) hatten den Vorteil, daß mit Entzündungsmodellen gearbeitet wurde. In dieser Arbeit wurden Corticoidsalben an akuten Dermatosen getestet. In den Vorversuchen sollte der Effekt der Salbengrundlage deutlich gemacht werden. Die Wirkung der Grundlage ist so groß, daß die zu erwartende Vasokonstriktion an gesunder Haut ganz überlagert wurde und eine Temperaturerniedrigung nicht festzustellen war. Ebenso verhält es sich bei den Ergebnissen, die die Messungen der Wärmeleitzeit zeigen. Die erwartete Verlängerung der Wärmeleitzeit setzt erst mit einer Verzögerung ein. Subtrahiert man allerdings die Wirkung der Salbengrundlage von der Gesamtwirkung, ist schon im ersten Teil des Versuches eine Verlängerung der Wärmeleitzeit festzustellen.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen, die an akuten Dermatosen durchgeführt wurden, bestätigen sich die Ergebnisse der Vorversuche. Denn auch hier überlagerte die Grundlage die erwartete Wirkung. Die eigentliche Wirkung des Medikamentes wird verzögert.

An der nicht befallenen Haut von Dermatitispatienten und von Psoriatikern ist die Wirkung der Glukocorticoide geringer als bei gesunden Versuchspersonen, vielleicht wegen einer doch erfolgten Glukocorticoidresorption aus anderen Behandlungsfeldern.

Außerdem sind die Veränderungen der Temperatur, der Wärmeleitzeit und der Farbe der Haut an der nicht befallenen Haut für beide Krankheitsbilder angedeutet gegenläufig.

Im Herd fällt vor allem eine starke Verkürzung der Wärmeleitzeit bei der Behandlung der Dermatitisherde auf, was für die Praxis als Hinweis dienen sollte, bei akuten Dermatitiden in Übereinstimmung mit der Praxis doch auf eine Okklusion zu verzichten.

Berücksichtigt man die Werte aus den unbehandelten Kontrollen, ergibt sich schließlich für die Durchblutungsänderungen in den Dermatitis- und Psoriasisherden ein gegenläufiges Verhalten. Einer Temperaturabnahme nach 48 Stunden im Psoriasisherd steht eine Erhöhung bei der Dermatitis gegenüber. Eine starke Ver-

kürzung der Wärmeleitzeit bei der Dermatitis geht mit einer Intensivierung der Hautfarbe einher, während bei der Psoriasis sich die Wärmeleitzeit gering verändert und die Herde abblassen.

Bei der Psoriasis hat man also, ohne daß damit etwas über den Wirkungsmechanismus der Glukocorticoide bei dieser Dermatose ausgesagt sein soll, unter Okklusionstherapie eine leichte vasokonstriktorische Wirkung, während wir diesen Effekt bei der ebenfalls stärker durchbluteten Dermatitis mit dieser Behandlungstechnik nicht ganz erreichen können.

Es zeigt sich aber, daß die Werte für eine reine Entzündungshemmung bei den Dermatitiden deutlicher sind, besonders wenn man den verzögernden Effekt der Grundlage unter Okklusion bedenkt. Denn bei allen drei Messungen, Temperatur, Zeit und Farbe, setzt nach 48 Stunden eine deutliche Tendenz in Richtung Entzündungshemmung ein. Jedoch zeigen die Corticoidsalben auch bei der Psoriasis eine antiinflammatorische Wirkung, wie sie BRAUN-FALCO(6) und SHELLEY (7) schon fanden und beschrieben haben.

Auf Grund dieser Untersuchungen und der vorliegenden Ergebnisse kann nicht gesagt werden, welche der verwendeten Salben nun an welchem Krankheitsbild am besten therapeutisch eingesetzt werden sollte. Man bedenke die verschiedenen Konzentrationen der Corticoide in den verschiedenen Salben und auch, daß es sich bei akuten Dermatosen um ein fließendes Geschehen handelt, das nicht erlaubt, wie an Entzündungsmodellen gefundene Ergebnisse, gültige Aussagen über die Qualität diverser Präparate zu machen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Wirkung von Glukocorticoidsalben unter Okklusionsverband berichtet. Derartige Verbände wurden an der Haut von gesunden Versuchspersonen in einem 48-Stunden Versuch und an der befallenen und nicht befallenen Haut von Kranken, die an Psoriasis und an verschiedenen Dermatitiden erkrankt waren, jeweils für zweimal 48 Stunden angelegt und im Behandlungsfeld vorher sowie nach 24 bzw. 48 Stunden und nach 48 bzw. 96 Stunden die Hauttemperatur, die Wärmeleitfähigkeit und die Hautfarbe bestimmt:

Es wurde gefunden:

1. Durch die Okklusion tritt an der normalen Haut und vor allem im Dermatitisherd der vasokonstriktorische Effekt der Glukocorticoide hinter dem abdeckenden Okklusionseffekt zunächst zurück.
2. Bei gleicher Grundlage haben die verschiedenen Glukocorticoide trotz gleichen Trends unterschiedliche Wirkungen. Der Grund dafür ist in den verschiedenen Konzentrationen der Wirkstoffe zu suchen.
3. Im Herd kommt es bei der Dermatitis zu einer starken Verkürzung der Wärmeleitzeit als Zeichen einer fehlenden vasokonstriktorischen Wirkung, die offenbar durch die abdeckende Okklusionswirkung überdeckt wird und eine derartige Behandlung bei diesen Dermatosen nicht empfiehlt.
4. Der fehlenden Vasokonstriktion bei den Dermatitiden steht ein solcher Effekt im Psoriasisherd gegenüber, der in der Gesamtwertung der drei Testverfahren zu einem gegenläufigen Verhalten der Werte bei den beiden Dermatosen führt.
5. Zur sicheren Differenzierung der Wirkung verschiedener Coricoide erweist sich das Modell der verwendeten Dermatosen als nicht brauchbar.
   Es muß daher bezweifelt werden, ob die immer wieder veröffentlichten sogenannten klinischen Halbseitenvergleichsuntersuchungen verlässlich sind.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Schneider, W.: Corticoidtherapie in der Dermatologie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 50, 2219-2222 (1959)

2. Tronnier, H.: Zur externen Anwendung von Corticosteroiden und Prüfung ihrer Wirksamkeit, Beicrag anläßlich der Tagung der SWD Dermatologischen Gesellschaft in Darmstadt, April 1967

3. Daroczy, P.: Untersuchungen des peripheren Kreislaufes an Psoriasis leidender Kranker Univ.Hautklinik Debrecen, Börgyogy vener. Szle, 43, 197-203 (1967)

4. Freedman, R.J.: Effect of local corticosteroids on psoriasis, Arch.Derm. (Chicago) 87, 701-705 (1963)

5. Theune, J. und Wohlrab, W.: Histochemische Befunde in Psoriasisherden und deren unmittelbare Umgebung während der Abheilung unter Cignolin-Therapie, Hautarzt 17, 463-466 (1966)

6. Braun-Falco et alii Über den Einfluß einer lokalen Okklusivtherapie mit Fluoradrenolon auf die psoriatischen Hautreaktionen. Eine histologisch-histochemische Studie. Arch.klin.exp.Derm.217, 30-49 (1963)

7. Shelley, W., Harun, J.S., und Pillsbury, D.M. The treatment of psoriasis and other dermatoses with triamcinolone, J.Amer.Med.Assoc.167, 959-964 (1958)

8. Wagner, W.: Über die Rolle der Salbengrundlage bei der lokalen Cortisontherapie, Münchner Medizinische Wochenschrift 5, 199-200, (1959)

9. Kohler, K.-H.: Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Berücksichtigung der Grundlage, Dissertation, Tübingen, 1969

Herrn Professor Dr. W. Schneider danke ich dafür, daß ich in seinem Hause diese Arbeit durchführen konnte.

Für die Überlassung des Themas, die stets verständnisvolle und hilfreiche Unterstützung sowie für ermutigenden Zuspruch danke ich Herrn Professor Dr.H. Tronnier sehr herzlich.